·论著·

注射用利培酮微球（Ⅱ）治疗急性期精神分裂症患者的疗效及安全性研究

李茜[1]，张云淑[2]，严保平[2]，王健[2]，马燕娟[3]，王媛[3]，秦英杰[3]，那龙[4]，任智勇[4]，孙俊伟[4]，邓怀丽[4]，马宏筠[5]，曲雪慧[5]，周楠[5]，司天梅[1*]

【摘要】 **背景** 长效抗精神病药是目前精神分裂症全病程治疗中的重要选择之一。注射用利培酮微球（Ⅱ）在剂型上进行了改良，治疗期间无需补充口服药物，能够快速起效，但目前尚缺少其临床疗效的相关研究。**目的** 评估注射用利培酮微球（Ⅱ）治疗急性期精神分裂症患者的疗效及安全性。**方法** 本研究为单臂多中心前瞻性研究，纳入2021年8月—2022年4月北京大学第六医院、河北省精神卫生中心、乌鲁木齐市第四人民医院、太原市精神病医院、天津市安定医院5个研究中心，18~55岁急性期精神分裂症患者为研究对象，给予25 mg/2周、37.5 mg/2周或50 mg/2周可变剂量注射用利培酮微球（Ⅱ）治疗，随访8周。分别在基线、2、4、6、8周末进行阳性与阴性症状量表（PANSS）、临床总体印象量表（CGI）及精神科药物不良反应量表（UKU）评定。于基线及8周末进行个人和社会功能量表（PSP）评定，并采集患者实验室检查指标。**结果** 研究共纳入58例患者。治疗2、4、6、8周末患者PANSS总分、阳性症状量表分、阴性症状量表分、一般精神病理量表分、CGI-疾病严重程度（CGI-S）评分均较基线降低（$P<0.001$）；2、4、6及8周末患者PANSS总分减分有效率分别为37.9%（22/58）、70.7%（41/58）、89.7%（52/58）和89.7%（52/58）。治疗8周末PSP评分〔71.00±14.99（分）〕高于基线〔46.28±15.43（分）〕（$P<0.001$）。患者的平均总药物浓度在1、2、4、6、8周末分别达到（12.94±8.47）μg/L、（13.23±10.86）μg/L、（21.09±13.04）μg/L、（23.64±14.23）μg/L、（29.08±19.51）μg/L。常见不良反应包括震颤、肌张力障碍、便秘等，均为轻度到中度，无严重不良反应及因无不良反应脱落者。治疗8周末泌乳素水平较基线升高（$P<0.05$）。**结论** 注射用利培酮微球（Ⅱ）可在不补充口服抗精神病药的情况下快速起效，可有效改善精神分裂症急性期的多维度症状，且耐受性良好。

【关键词】 精神分裂症；抗精神病药；长效抗精神病药；注射用利培酮微球（Ⅱ）；治疗结果；药物相关性副作用和不良反应

【中图分类号】 R 749.3 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0224

【引用本文】 李茜，张云淑，严保平，等．注射用利培酮微球（Ⅱ）治疗急性期精神分裂症患者的疗效及安全性研究［J］．中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0224.［www.chinagp.net］

LI Q，ZHANG Y S，YAN B P，et al. Efficacy and safety of risperidone microspheres for injection（Ⅱ） in the treatment of patients with acute schizophrenia［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Efficacy and Safety of Risperidone Microspheres for Injection（Ⅱ）in the Treatment of Patients with Acute Schizophrenia

LI Qian[1]，*ZHANG Yunshu*[2]，*YAN Baoping*[2]，*WANG Jian*[2]，*MA Yanjuan*[3]，*WANG Yuan*[3]，*QIN Yingjie*[3]，*NA Long*[4]，*REN Zhiyong*[4]，*SUN Junwei*[4]，*DENG Huaili*[4]，*MA Hongjun*[5]，*QU Xuehui*[5]，*ZHOU Nan*[5]，*SI Tianmei*[1*]

1.Peking University Sixth Hospital/Peking University Institute of Mental Health/NHC Key Laboratory of Mental Health（Peking University）/National Clinical Research Center for Mental Disorders（Peking University Sixth Hospital），Beijing 100191，China

2.Hebei Provincial Mental Health Center/Hebei Key Laboratory of Major Mental and Behavioral Disorders/the Sixth Clinical Medical College of Hebei University，Baoding 071000，China

3.The Fourth People's Hospital in Urumqi，Urumqi 830002，China

1.100191 北京市，北京大学第六医院 北京大学精神卫生研究所 国家卫生健康委员会精神卫生学重点实验室（北京大学） 国家精神心理疾病临床医学研究中心（北京大学第六医院） 2.071000 河北省保定市，河北省精神卫生中心 河北省重大精神与行为障碍疾病研究重点实验室 河北大学第六临床医学院 3.830002 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市第四人民医院 4.030045 山西省太原市精神病医院 5.300222 天津市安定医院

*通信作者：司天梅，教授；E-mail：si.tian-mei@163.com

本文数字出版日期：2023-06-30

4.Taiyuan Psychiatric Hospital，Taiyuan 030045，China
5.Tianjin Anding Hospital，Taiyuan 300222，China
*Corresponding author：SI Tianmei，Professor；E-mail：si.tian-mei@163.com

【Abstract】 **Background** Long-acting antipsychotics are currently important therapeutic options for the long-term treatment of schizophrenia. Risperidone microspheres for injection（Ⅱ）has been modified in dosage form to ensure fast acting without oral antipsychotic supplementation during treatment， however， there is a lack of studies on the efficacy and safety of .it. **Objective** To evaluate the efficacy and safety of risperidone microspheres for injection（ Ⅱ ）in patients with acute schizophrenia. **Methods** This is a single-arm multicenter prospective study. The patients aged 18-55 years with acute schizophrenia from August 2021 to April 2022 at five study centers including Peking University Sixth Hospital， Hebei Provincial Mental Health Center， the Fourth People's Hospital in Urumqi， Taiyuan Psychiatric Hospital and Tianjin Anding Hospital were included and given variable dose of risperidone microspheres for injection（Ⅱ）of 25 mg/2 weeks，37.5 mg/2 weeks or 50 mg/2 weeks and followed up for 8 weeks. The Positive and Negative Symptom Scale（PANSS），Clinical Global Impression Scale（CGI-S） and the Udvalg for Kliniske Undersogelser（UKU） Side Effects Rating Scale were used for evaluation at baseline and the end of week 2，4，6 and 8. In addition，Personal and Social Performance（PSP） Scale were evaluated and laboratory tests were collected at baseline and the end of week 8. **Results** A total of 58 patients were included in the study. PANSS total score，PANSS-positive score，PANSS-negative score，PANSS-general psychopathology score and CGI-S score were significantly reduced at the end of week 2，4，6 and 8 compared to baseline（P<0.001）. The effective rates of PANSS total score reduction were 37.9%（22/58），70.7%（41/58），89.7%（52/58） and 89.7%（52/58） at the end of week 2，4，6 and 8，respectively. The PSP score at the end of week 8（71.00 ± 14.99） was higher than at baseline（46.28 ± 15.43）（P<0.001）. The average plasma concentration was （12.94 ± 8.47） μg/L，（13.23 ± 10.86） μg/L，（21.09 ± 13.04） μg/L，（23.64 ± 14.23） μg/L and （29.08 ± 19.51） μg/L at the end of week 1，2，4，6 and 8，respectively. Common adverse reactions included tremor， dystonia， and constipation， all of which ranged from mild to moderate， with no serious adverse reactions or discontinuations due to no adverse reactions. Plasma prolactin（PRL） level was increased at the end of week 8 compared with baseline（P<0.05）. **Conclusion** Risperidone microspheres for injection（Ⅱ） can act fast without oral antipsychotic supplementation and effectively improve the multi-dimensional symptoms of acute schizophrenia with acceptable tolerance.

【Key words】 Schizophrenia；Antipsychotic agents；Long-acting Antipsychotics；Risperidone Microspheres for Injection （Ⅱ）；Treatment Outcome；Drug-related side effects and adverse reactions

精神分裂症是一组严重高致残性精神疾病，临床症状复杂多样，主要包括阳性症状、阴性症状及认知功能障碍[1]。在精神分裂症急性发作期，患者可出现冲动、攻击等风险行为[2]，对个人、家庭及社会的危害巨大[3]。因此，针对急性期快速有效的治疗是控制疾病症状及预防复发的关键[4]。抗精神病药物是治疗精神分裂症的首选。但患者多因用药依从性不佳而致病情反复迁延，增加患者、家庭及社会的负担。《抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症的专家共识》(以下简称专家共识)指出，因精神分裂症具有高复发性的特点，推荐在急性期使用第二代抗精神病药长效针剂治疗[5-6]。注射用利培酮微球是首个第二代抗精神病药长效针剂；与口服抗精神病药相比，可提高患者依从性并降低再住院风险[7]。然而，早期注射用利培酮微球制剂在注射后释放缓慢，前三周必须同时口服利培酮补充治疗，增加了患者用药负担。注射用利培酮微球（Ⅱ）进行了剂型的适当改进，首次注射后药物微球可快速释放，活性成分的血药浓度迅速增加至有效血药浓度，可稳定释放 4~5 周，到第 2 次注射后血药浓度即可接近稳态水平，不需要同时补充口服利培酮。目前关于注射用利培酮微球（Ⅱ）的临床应用研究尚有限。因此，本研究通过单臂、多中心临床试验设计，拟评估注射用利培酮微球（Ⅱ）在急性期精神分裂症患者中的疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究是一项单臂多中心前瞻性临床试验，于 2021 年 8 月—2022 年 4 月纳入北京大学第六医院、河北省精神卫生中心、乌鲁木齐市第四人民医院、太原市精神病医院、天津市安定医院 5 个研究中心的急性期精神分裂症患者为研究对象。纳入标准：（1）符合《精神障碍诊断和统计手册》第 5 版（DSM-5）精神分裂症诊断标准[8]；（2）年龄 18~55 岁，性别不限；（3）首发或复发急性期住院患者；急性期标准为：筛查及基线时阳性与阴性症状量表[9]（PANSS）总分≥ 70 分，且妄想、概念紊乱或幻觉中至少一项评分≥ 4 分。排除标准：（1）患有严重及不稳定的躯体疾病；（2）合并其他精神障碍，如精神发育迟滞、脑器质性与躯体疾病

所致的精神障碍等；（3）筛查前1个月接受过电休克治疗；（4）过去12个月有精神活性物质滥用史、有明显的自杀倾向或暴力行为；（5）曾经或目前存在迟发性运动障碍症状或抗精神病药恶性综合征病史；（6）筛查前3个月内使用过任何长效抗精神病药或使用氯氮平系统治疗；（7）既往对任何抗精神病药物有过敏反应。本研究通过北京大学第六医院医学伦理委员会批准〔伦理审批号：（2021）伦审第（44）号〕。所有患者及其家属签署了书面知情同意书。

1.2 给药方案及联合用药 给予患者注射用利培酮微球（Ⅱ）（瑞可妥®，曾用名：瑞欣妥®，山东绿叶制药有限公司）治疗；医师根据临床判断，在基线、2、4、6周末分别选择25 mg、37.5 mg或50 mg可变剂量治疗，1次/2周，采用两侧臀部交替肌肉注射，共计4针。研究期间不联用其他抗精神病药；用于改善情绪、睡眠或促进镇静的药物可继续使用，剂量固定不变。苯二氮䓬类药物可用于焦虑或紧急用药，抗胆碱能药物可用于治疗锥体外系不良反应。对于既往未服用过利培酮或帕利哌酮的患者，口服利培酮片剂1次/d，1 mg/次，连续服用2 d，观察超敏反应。

1.3 临床评估

1.3.1 疗效评估 在基线、用药第2、4、6及8周末完成。每次访视均完成PANSS评分以评估疗效，并计算PANSS量表各分量表得分，即阳性症状量表得分、阴性症状量表得分及一般精神病理量表得分。用临床总体印象量表[10]（CGI）评估患者的总体病情变化。每次访视评估CGI疾病严重程度（CGI-S），从第2次访视开始，评估患者的疾病改善程度（CGI-I）。基线及用药8周末采用个人和社会功能量表[11]（PSP）评估社会职业功能。

以基线和研究终点时PANSS总分变化作为主要疗效指标，次要疗效指标包括研究终点时PANSS各分量表得分较基线的变化，PANSS总分减分率，PANSS总分减分有效率，CGI-I改善率以及CGI-S、PSP较基线的变化等。PANSS总分减分率=（治疗前总分－治疗后总分）/（治疗前总分-30）×100%，减分率≥75%为痊愈，≥50%为显著进步，≥25%为好转，<25%为无效。PANSS总分减分有效率=（痊愈+显著进步+好转例数）/总例数×100%。治疗后的CGI-I评分1为“显著改善”，2为“改善”；本研究中CGI-I改善率定义为“显著改善”和“改善”的患者人数在所有患者中的占比。

1.3.2 血液样本采集和血药浓度检测 在首次给药第1周末以及用药2、4、6、8周末（注射药物前）抽取肘静脉血5 mL，采用液相色谱串联质谱法（LC-MS/MS）检测血浆利培酮与9-羟基利培酮的总药物浓度。

1.3.3 安全性评估 每次访视均采集不良反应。在基线、2、4、6及8周末使用精神科药物不良反应（UKU）量表[12]评估不良反应。出现严重不良反应或由研究者评估患者难以耐受不良反应时需停药，并视为因不良反应脱落。并在基线和第8周末检测泌乳素（PRL）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白（HDL-C）、低密度脂蛋白（LDL-C）、空腹血糖（FBG），并测量腰围及体质量以计算BMI。

1.3.4 其他指标 在每次注射用药后即基线、2、4、6周末均采用视觉模拟量表（VAS）（0~100 mm）对患者进行注射部位疼痛感评估。在治疗8周末评估患者治疗满意度，使用Likert 5等级评分法，分别记为1~5分以表示“不满意”“有点满意”“满意”“很满意”“极度满意”。评分为≥3分视为对治疗药物满意。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，治疗前后比较采用配对t检验，不同时间的重复资料比较采用单因素重复测量方差分析，使用Bonferroni法进行组间两两比较；非正态分布的计量资料以M（P_{25}，P_{75}）表示，治疗前后采用Wilcoxon符号秩检验，存在缺失值的病例予以剔除；计数资料以相对数表示。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

全分析数据集（FAS）包括至少用药一次，并至少有一次访视记录的全部研究对象。一般人口学描述及疗效评估在FAS集进行，未完成8周治疗的患者，主要疗效指标即PANSS评分根据末次结转法（LOCF），采用其末次观测值来代替。安全性数据集（SS）包括至少接受一次治疗，且有安全性指标记录的全部研究对象。安全性评估在SS集进行。

2 结果

2.1 患者一般情况 研究共筛选62例患者，入组58例，3例患者因多种原因终止研究，最终完成全部研究者55例，FAS集58例患者，SS集58例患者，见图1。入组患者平均年龄（34.6±10.6）岁，其中男20例（34.5%），女38例（65.5%），汉族55例（94.8%），初高中及以上文化者54例（93.1%），5例（8.6%）在职，23例（39.7%）已婚，6例（10.3%）有一级亲属精神疾病家族史，平均BMI为（24.2±4.5）kg/m^2。基线PANSS评分为（92.5±16.8）分，基线CGI-S为（5.3±0.6）分。

2.2 用药剂量 各访视患者实际接受药物注射剂量见表1。

2.3 疗效分析 单因素重复测量方差分析结果显示，不同时间点患者PANSS总分、阳性量表得分、阴性量表得分、一般精神病理量表得分及CGI-S得分比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；其中治疗2、4、6、8周末患者PANSS总分、阳性症状量表得分、阴性症状量

表得分、一般精神病理量表得分、CGI-S 得分低于基线，差异均有统计学意义（P<0.001），见表 2。

治疗 2、4、6、8 周末患者 PANSS 总分减分率为（20.43 ± 17.85）%、（41.87 ± 22.22）%、（57.18 ± 26.15）%、（62.75 ± 26.98）%。治疗 2、4、6 及 8 周末患者 PANSS 总分减分有效率分别为 37.9%（22/58）、70.7%（41/58）、89.7%（52/58）、89.7%（52/58）。治疗 2、4、6、8 周末 CGI-I 改善率为 13.8%（8/58）、57.9%（33/57）、78.2%（43/55）及 81.8%（45/55）。治疗 8 周末 PSP 评分〔71.00 ± 14.99（分）〕高于基线〔46.28 ± 15.43（分）〕，差异有统计学意义（$t_{配对}$=-11.638，P<0.001）。

2.4　药物活性成分的血药浓度　患者的平均总药物浓度在治疗 1、2、4、6、8 周末分别达到（12.94 ± 8.47）μg/L、（13.23 ± 10.86）μg/L、（21.09 ± 13.04）μg/L、（23.64 ± 14.23）μg/L、（29.08 ± 19.51）μg/L。

2.5　安全性　研究中未出现严重不良反应，无一例患者因不良反应而脱落。根据 UKU 量表结果，可能与药物有关的不良反应中发生率 >10% 的不良反应依次为：震颤（29.3%（17/58）、便秘 27.6%（16/58）、肌张力障碍 25.9%（15/58）、体质量增加 24.1%（14/58）、衰弱/疲乏/易疲劳 15.5%（9/58）、思睡/镇静 15.5%（9/58）、静坐不能 13.8%（8/58）、睡眠时间增加 13.8%（8/58）、强直 12.1%（7/58）、紧张/内心不安 12.1%（7/58）、注意力集中困难 10.3%（6/58）、唾液分泌减少（口干）10.3%（6/58）、情感淡漠 10.3%（6/58）、闭经 10.3%（6/58）。上述不良反应严重度均报告为轻度到中度。治疗 8 周末，患者 BMI、腰围、PRL 水平较基线增高，差异有统计学意义（P<0.001）；治疗前后 TC、TG、HDL-C、LDL-L、FBG 比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 3。注射部位仅有轻微疼痛，研究中患者 VAS 评估注射部位疼痛评分中位数为 10（0，20）mm。治疗 8 周末时，94.3%（50/53）的患者对治疗满意。

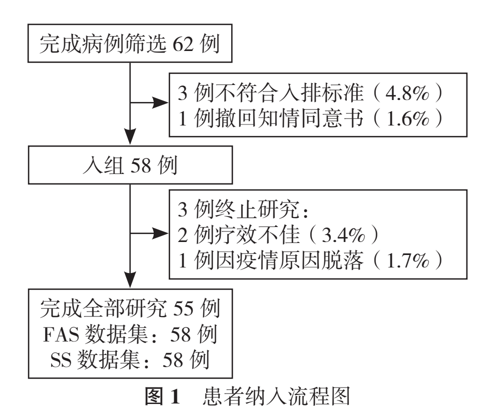


图 1　患者纳入流程图

Figure 1　Flowchart of patients inclusion

表 1　患者药物使用剂量情况〔例（%）〕

Table 1　Dosage of risperidone microspheres for injection（Ⅱ）at each visit

用药时间	例数	25 mg	37.5 mg	50 mg
基线	58	31（53.4）	26（44.8）	1（1.7）
2 周末	57	12（21.1）	32（56.1）	13（22.8）
4 周末	56	19（33.9）	23（41.1）	14（25.0）
6 周末	55	17（30.9）	25（45.5）	13（23.6）

3　讨论

精神分裂症急性期症状丰富、不稳定，有超过 20% 的患者表现出兴奋激越，早期迅速有效的控制精神症状是精神分裂症全病程治疗的关键[13-14]。目前精神分裂症急性期治疗的一线用药为第二代抗精神病药，利培酮是继氯氮平后第二个上市的二代抗精神病药，临床应用 30 年来，其对精神分裂症急性期治疗的疗效及安全性已经得到充分的验证[15-16]。抗精神病药长效针剂较口服制剂，存在生物利用度更有保证且患者依从性佳的优势。研究显示，患者在病程早期接受长效针剂治疗能够显著降低入院率和治疗中断率[17-18]，且随着首次诊断至使用长效针剂的时间间隔的缩短，患者住院率和治疗花费均逐渐降低[19]。专家共识中推荐第二代抗精神病药长效针剂作为急性期的一线治疗策略[5]，如果患者处在急性期，推荐使用不需要在起始治疗阶段补充口服抗精神病药物的长效针剂。注射用利培酮微球作为首个上市的二代抗精神病药长效针剂，已有大量研究支持其急性期治疗的疗效及安全性[20-24]。但原有的注射利培酮微球针剂因存在药物延迟释放的问题，各剂量首次给

表 2　研究各访视 PANSS 量表及 CGI-S 评分（FAS 集，$\bar{x} \pm s$，分）

Table 2　Scores of PANSS and CGI-S at each visit（FAS）

指标	PANSS 总分	阳性症状量表	阴性症状量表	一般精神病理量表	CGI-S
基线	92.52 ± 16.79	25.69 ± 6.02	23.88 ± 6.03	42.95 ± 9.50	5.34 ± 0.61
2 周末	80.12 ± 18.40^a	21.62 ± 5.57^a	21.16 ± 5.96^a	37.34 ± 9.72^a	4.84 ± 0.72^a
4 周末	66.41 ± 16.74^a	17.41 ± 4.87^a	17.21 ± 5.46^a	31.79 ± 8.72^a	4.05 ± 0.77^a
6 周末	57.03 ± 18.03^a	13.50 ± 5.10^a	15.57 ± 5.87^a	27.97 ± 8.66^a	3.27 ± 1.03^a
8 周末	53.81 ± 18.71^a	12.34 ± 5.03^a	14.86 ± 5.66^a	26.60 ± 9.23^a	3.00 ± 0.92^a
F 值	178.857	154.948	103.829	127.222	125.308
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：^{a} 表示与基线比较 P<0.001；PANSS= 阳性与阴性症状量表，CGI= 临床疗效总评量表，CGI-S=CGI- 疾病严重程度。

表 3 治疗前后代谢指标及泌乳素水平变化（SS 集）

Table 3 Changes in metabolic indicators and prolactin levels before and after treatment（SS）

指标	例数	基线	8 周末	Z（t）值	P 值
BMI（kg/m^2）	53	24.03 ± 4.48	24.99 ± 4.84	−4.031[a]	<0.001
腰围（cm）	53	85.45 ± 16.50	87.03 ± 17.59	−3.639[a]	0.001
TC〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	53	4.00（3.61，4.72）	4.30（3.65，5.14）	−1.448	0.148
TG〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	53	1.13（0.76，1.76）	1.60（1.03，1.83）	−1.680	0.093
HDL−C〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	53	1.13（0.96，1.31）	1.11（0.95，1.36）	−0.874	0.382
LDL−C〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	53	2.33（2.06，2.76）	2.40（2.08，2.95）	−0.025	0.980
FBG〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	53	4.85（4.51，5.40）	4.80（4.42，5.26）	−0.089	0.929
PRL〔M（P_{25}，P_{75}），mU/L〕	53	549.10（332.73，1 622.55）	1 327.76（565.24，2 995.67）	−3.618	<0.001

注：TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，HDL−C= 高密度脂蛋白，LDL−C= 低密度脂蛋白，FBG= 空腹血糖，PRL= 泌乳素；[a] 为 t 值。

药后活性药物浓度多不超过 2 μg/L[25]，用药早期需在首次注射的同时补充口服药物，实际应用中一定程度增加了患者的负担，且药物释放的滞后也会增加未来换药、合并用药时药代动力学方面的复杂性[26]。原有剂型的血药浓度监测数据显示，25 mg 药物注射 3 针后总活性成分平均峰浓度为（13.0 ± 2.3）μg/L，50 mg 药物注射 3 针后平均峰浓度为（26.5 ± 11.1）μg/L[25]。本研究对患者使用注射用利培酮微球（Ⅱ）后的血药浓度进行检测，首次给药 1 周末总药物浓度即可达（12.94 ± 8.47）μg/L，提示药物可快速释放。可变剂量注射 3 针后，6 周末时总药物浓度为（23.64 ± 14.23）μg/L，注射第 4 针后，8 周末时总药物浓度为可达（29.08 ± 19.51）μg/L，提示药物持续稳定的释放，符合其药代动力学改良的优势特点。

根据本研究的疗效评估结果显示，治疗 2 周末，PANSS 总分较基线水平有统计学意义的下降，且 PANSS 量表的各个分量表评分也都较基线水平下降，PANSS 总分减分有效率为 37.9%，提示注射用利培酮微球（Ⅱ）能够快速改善急性期患者多维度精神症状、早期起效。而治疗 8 周末，PANSS 总分减分有效率进一步提升达 89.7%，展示出较好的急性期治疗效果。此外，本研究结果可见治疗 8 周末 CGI−S 评分明显低于基线，CGI−I 改善率在治疗 8 周末达到 81.8%，同样支持以上结论。本研究提示长效利培酮微球（Ⅱ）在剂型改良后，在简化药物使用方法的优势下，保持了利培酮微球长效针剂的良好疗效。BARRIO 等[27]进行的一项病例对照研究发现注射用利培酮微球在治疗新发精神分裂症患者的长期疗效及社会功能差异方便优于口服抗精神病药物。KIM 等[28]发现精神分裂症患者从口服抗精神病药治疗换为注射用利培酮微球治疗 26 周后，其社会功能在 12 周时出现改善，并维持至研究终点。本研究患者经注射用利培酮微球（Ⅱ）治疗 8 周后，其 PSP 评分显著提高，本研究结果与之一致。

在安全性方面，本研究观察到的不良反应以锥体外系相关不良反应常见，包括震颤，肌张力障碍等，但其严重度均为轻至中度，未出现因不良反应而脱落者，提示注射用利培酮微球（Ⅱ）在锥体外系不良反应方面耐受性良好，这本身与第二代抗精神病药物的药理特征有关[29]，该结果也与既往原有剂型的注射用利培酮微球研究结果一致[30]。另外，相比于口服制剂，长效针剂血药浓度的峰 / 谷波动更小，生物利用度高，药物能持续平稳释放，可能也与其不良反应相对轻微有关；已有研究发现注射用利培酮微球长效针剂的不良反应可能较口服制剂更轻[31]。但鉴于抗精神病药的锥体外系不良反应风险与药物剂量存在相关性[32]，在临床实践中，特别是使用高剂量利培酮微球长效针剂时，应对患者进行监测，及时对症干预，最大限度地降低用药风险，提高患者依从性。本研究结果显示治疗 8 周末患者 PRL 水平较基线明显升高。抗精神病药物升高 PRL 的作用与其对结节漏斗部的 D_2 受体阻断作用有关[33]，而利培酮升高 PRL 的作用较为明显[34]。但有研究发现，利培酮微球长效针剂升高 PRL 的风险可能低于口服制剂，且使用过程中 PRL 水平可能回落[30]。临床使用利培酮微球（Ⅱ）时需注意对 PRL 及相关不良反应进行监测，必要时予相应处理。本研究发现患者在 8 周末时 BMI 及腰围升高，其他代谢指标相较基线无统计学差异，提示注射用长效利培酮微球（Ⅱ）在急性期精神分裂症的应用中，代谢风险较低，与既往原有剂型利培酮微球长效针剂的短期研究结果一致[35]，但其长期应用时对代谢指标的影响有待进一步考证。根据 VAS 评分，提示注射用利培酮微球（Ⅱ）仅导致轻微疼痛，并未因剂型改良而增加注射部位疼痛。而较高的患者治疗满意度也提示注射用利培酮微球（Ⅱ）总体的疗效及安全性较好。

本研究局限性：由于缺乏平行对照组，疗效和安全性结果无法和其他抗精神病药物进行直接比较；鉴于样本量小，未来需要大样本临床试验进一步验证结果。

综上所述，本研究发现注射用利培酮微球（Ⅱ）能够在起始用药未同时补充口服利培酮的情况下快速起

效，显著改善患者精神症状，加快患者社会功能恢复，且耐受性良好，有望为精神分裂症的早期治疗及全程管理带来新的治疗选择，本研究也为进一步临床研究和临床实践提供了理论和研究依据。

作者贡献：李茜负责数据整理与分析，论文初稿撰写；严保平、王健、王媛、秦英杰、孙俊伟、邓怀丽、曲雪慧、周楠负责病例筛选、数据管理；张云淑、马燕娟、那龙、任智勇、马宏筠项目策划，整体执行和管理；司天梅负责项目总体设计、文章质量控制和审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] JAUHAR S，JOHNSTONE M，MCKENNA P J. Schizophrenia [J]. Lancet，2022，399（10323）：473-486. DOI：10.1016/S0140-6736(21)01730-X.

[2] LI Q G，ZHONG S L，ZHOU J S，et al. Delusion，excitement，violence，and suicide history are risk factors for aggressive behavior in general inpatients with serious mental illnesses：a multicenter study in China [J]. Psychiatry Res，2019，272：130-134. DOI：10.1016/j.psychres.2018.12.071.

[3] GIRASEK H，NAGY V A，FEKETE S，et al. Prevalence and correlates of aggressive behavior in psychiatric inpatient populations [J]. World J Psychiatry，2022，12（1）：1-23. DOI：10.5498/wjp.v12.i1.1.

[4] 赵靖平. 精神分裂症防治指南（第二版）解读 [C]. 浙江省预防医学会，2015.

[5] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症的专家共识 [J]. 中华精神科杂志，2020，53（2）：99-110. DOI：10.3760/cma.j.cn113661-20190725-00246-1.

[6] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组，中华医学会全科医学分会. 社区应用抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症专家共识 [J]. 中国全科医学，2022，25（29）：3587-3602. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0537.

[7] KISHIMOTO T，HAGI K，NITTA M，et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia：a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies [J]. Schizophr Bull，2018，44（3）：603-619. DOI：10.1093/schbul/sbx090.

[8] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition [M]. Arlington VA：American Psychiatric Association，2013.

[9] KAY S R，FISZBEIN A，OPLER L A. The positive and negative syndrome scale（PANSS）for schizophrenia [J]. Schizophr Bull，1987，13（2）：261-276. DOI：10.1093/schbul/13.2.261.

[10] GUY W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology [M]. Department of Health，Education，and Welfare，Washington，DC. 1976.

[11] MOROSINI P L，MAGLIANO L，BRAMBILLA L，et al. Development，reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale（SOFAS）to assess routine social functioning [J]. Acta Psychiatr Scand，2000，101（4）：323-329.

[12] LINGJAERDE O，AHLFORS U G，BECH P，et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients [J]. Acta Psychiatr Scand Suppl，1987，334：1-100. DOI：10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x.

[13] SAMARA M T，LEUCHT C，LEEFLANG M M，et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia：a diagnostic test review [J]. Am J Psychiatry，2015，172（7）：617-629. DOI：10.1176/appi.ajp.2015.14101329.

[14] LEHMAN A F，LIEBERMAN J A，DIXON L B，et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia，second edition [J]. Am J Psychiatry，2004，161（2 Suppl）：1-56.

[15] PAJONK F G. Risperidone in acute and long-term therapy of schizophrenia—a clinical profile [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry，2004，28（1）：15-23. DOI：10.1016/S0278-5846(03)00164-7.

[16] LEUCHT S，CIPRIANI A，SPINELI L，et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia：a multiple-treatments meta-analysis [J]. Lancet，2013，382（9896）：951-962. DOI：10.1016/S0140-6736(13)60733-3.

[17] SCHREINER A，AADAMSOO K，ALTAMURA A C，et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia [J]. Schizophr Res，2015，169（1/2/3）：393-399. DOI：10.1016/j.schres.2015.08.015.

[18] SUBOTNIK K L，CASAUS L R，VENTURA J，et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. A randomized clinical trial [J]. JAMA Psychiatry，2015，72（8）：822-829. DOI：10.1001/jamapsychiatry.2015.0270.

[19] MUNDAY J，GREENE M，CHANG E，et al. Early initiation of long-acting injectable antipsychotic treatment is associated with lower hospitalization rates and healthcare costs in patients with schizophrenia：real-world evidence from US claims data [J]. Curr Med Res Opin，2019，35（7）：1231-1239. DOI：10.1080/03007995.2019.1571295.

[20] LOVE R C，CONLEY R J. Long-acting risperidone injection [J]. Am J Health Syst Pharm，2004，61（17）：1792-1800. DOI：10.1093/ajhp/61.17.1792.

[21] KANE J M，EERDEKENS M，LINDENMAYER J P，et al. Long-acting injectable risperidone：efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic [J]. Am J Psychiatry，2003，160（6）：1125-1132. DOI：10.1176/appi.ajp.160.6.1125.

[22] EMSLEY R，MEDORI R，KOEN L，et al. Long-acting injectable risperidone in the treatment of subjects with recent-onset psychosis：a preliminary study [J]. J Clin Psychopharmacol，2008，28（2）：210-213. DOI：10.1097/JCP.0b013e318167269d.

[23] CRIVERA C，DESOUZA C，KOZMA C M，et al. Resource utilization in patients with schizophrenia who initiated risperidone long-acting therapy：results from the Schizophrenia Outcomes Utilization Relapse and Clinical Evaluation（SOURCE）[J].

BMC Psychiatry，2011，11：168. DOI：10.1186/1471-244X-11-168.

[24] 苏磊，孙自豪，冯凡，等. 利培酮微球和利培酮治疗精神分裂症对照研究［J］. 精神医学杂志，2015，28（4）：267-270. DOI：10.3969/j.issn.2095-9346.2015.04.008.

[25] GEFVERT O，ERIKSSON B，PERSSON P，et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone（Risperdal Consta）in patients with schizophrenia［J］. Int J Neuropsychopharmacol，2005，8（1）：27-36. DOI：10.1017/S1461145704004924.

[26] CORRELL C U，KIM E，SLIWA J K，et al. Pharmacokinetic characteristics of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia：an overview［J］. CNS Drugs，2021，35（1）：39-59. DOI：10.1007/s40263-020-00779-5.

[27] BARRIO P，BATALLA A，CASTELLVÍ P，et al. Effectiveness of long-acting injectable risperidone versus oral antipsychotics in the treatment of recent-onset schizophrenia：a case-control study［J］. Int Clin Psychopharmacol，2013，28（4）：164-170. DOI：10.1097/YIC.0b013e3283611cc3.

[28] KIM S W，SHIN I S，KIM J M，et al. Effects of switching to long-acting injectable risperidone from oral atypical antipsychotics on cognitive function in patients with schizophrenia［J］. Hum Psychopharmacol，2009，24（7）：565-573. DOI：10.1002/hup.1057.

[29] MÖLLER H J. State of the art of drug treatment of schizophrenia and the future position of the novel/atypical antipsychotics［J］. World J Biol Psychiatry，2000，1（4）：204-214. DOI：10.3109/15622970009150593.

[30] CHUE P，EERDEKENS M，AUGUSTYNS I，et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets［J］. Eur Neuropsychopharmacol，2005，15（1）：111-117. DOI：10.1016/j.euroneuro.2004.07.003.

[31] AI Y M，CHEN T T，WU B，et al. A comparative efficacy and safety study of long-acting risperidone injection and risperidone oral tablets among hospitalized patients：12-week randomized，single-blind study［J］. Pharmacopsychiatry，2006，39（4）：135-141. DOI：10.1055/s-2006-946703.

[32] YOSHIDA K，TAKEUCHI H. Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia［J］. Behav Brain Res，2021，402：113098. DOI：10.1016/j.bbr.2020.113098.

[33] GRIGG J，WORSLEY R，THEW C，et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia：synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment，management and future research［J］. Psychopharmacology，2017，234（22）：3279-3297. DOI：10.1007/s00213-017-4730-6.

[34] HUHN M，NIKOLAKOPOULOU A，SCHNEIDER-THOMA J，et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia：a systematic review and network meta-analysis［J］. Lancet，2019，394（10202）：939-951. DOI：10.1016/S0140-6736（19）31135-3.

[35] MÖLLER H J. Long-acting risperidone：focus on safety［J］. Clin Ther，2006，28（5）：633-651. DOI：10.1016/j.clinthera.2006.05.014.

（收稿日期：2023-03-27；修回日期：2023-06-05）

（本文编辑：宋春梅）